

TENT COOPERATION TRE, /

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 27 May 1999 (27.05.99)	
International application No. PCT/EP98/05804	Applicant's or agent's file reference 981446wo Me
International filing date (day/month/year) 11 September 1998 (11.09.98)	Priority date (day/month/year) 12 September 1997 (12.09.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf, Georg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
12 April 1999 (12.04.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer C. Cupello Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/EP 98/05804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K14/605 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 98 37894 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 3 September 1998 see page 3, paragraph 3; claims 1-3 see page 2, paragraph 5 see page 3, paragraph 7	1, 3, 24-28, 33
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DOUGLAS I) 8 August 1991	30-33
Y	see page 4, line 13 - page 7, line 7 see page 22, paragraph 2; claims see page 24, line 13 - page 27, line 9 see page 28, line 13 - page 29, line 17 -/--	1, 2, 6-23, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 1999

Date of mailing of the international search report

09/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 98/05804

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 18786 A (NOVONORDISK AS) 30 September 1993	30
Y	see page 4, line 20 - page 5, line 29; claims 1-3,6,7 see page 7, paragraph 2 see page 9, paragraph 2 see page 3, line 15-30	1,2, 6-23,33
X	WO 97 23461 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 3 July 1997	1,3,33
A	see page 2, paragraph 2 see page 20, line 21-33 see page 21, line 2-30	27
X	SCHMIDTLER ET AL: "GLP-1(7-36) amide, -(1-37) and -(1-36) amide: Potent cAMP-Dependent Stimuli of Rat Parietal Cell Function" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 260, no. 6-I, June 1991, pages g940-g950, XP002093090 see page G941, right-hand column, line 22-27, paragraph 2; figure 1 see page G947, left-hand column - page G947, right-hand column	1-3,6,24
X	DUNDORE ET AL: "Effects of Nucleotide Cyclase Activators on the Depressor Response to Selective Low Km Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibitors in Rats" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 23, no. 2, 1991, pages 171-180, XP002093091 see page 172; figures 1,2	1,3, 25-27
X	FISCH ET AL: "Synergistic Interaction of Adenylate Cyclase Activators and Nitric Oxide Donor SIN-1 on Platelet Cyclic AMP" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, vol. 289, no. 3, 1995, pages 455-461, XP002093092 see page 455-456, left-hand column; figure 4; table 1	1
A	WO 95 31214 A (LONDON HEALTH ASS) 23 November 1995 see page 7, line 5-27; claims 1-6	1,2,6, 30,33
A	WO 97 31943 A (NOVONORDISK AS) 4 September 1997 see page 18, paragraph 5; claims 1,14,15	1,2,30, 33
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nat Application No

PCT/EP 98/05804

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 24334 A (HIRAMURA TAKAHIRO) 10 July 1997 see claims	1, 3, 25, 33
A	US 5 140 102 A (MONSANTO CO) 18 August 1992 see column 1, line 8-12 see column 2, line 10-13	4, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP/98/ 05804

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim nos.: 1-33

Remark: Although Claims 1-33 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 98/05804

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837894 A	03-09-1998	AU 6823098 A	18-09-1998
WO 9111457 A	08-08-1991	AT 164852 T	15-04-1998
		CA 2073856 A	25-07-1991
		DE 69129226 D	14-05-1998
		DE 69129226 T	30-07-1998
		DK 512042 T	11-05-1998
		EP 0512042 A	11-11-1992
		ES 2113879 T	16-05-1998
		US 5545618 A	13-08-1996
WO 9318786 A	30-09-1993	AU 3888893 A	21-10-1993
		CN 1088835 A	06-07-1994
		EP 0631505 A	04-01-1995
		JP 7504670 T	25-05-1995
		US 5631224 A	20-05-1997
WO 9723461 A	03-07-1997	AU 1201397 A	17-07-1997
		CA 2241093 A	03-07-1997
		EP 0874824 A	04-11-1998
		US 5849770 A	15-12-1998
WO 9531214 A	23-11-1995	AU 2404495 A	05-12-1995
		CA 2190112 A	12-05-1995
		EP 0762890 A	19-03-1997
		JP 10500114 T	06-01-1998
WO 9731943 A	04-09-1997	AU 1871597 A	16-09-1997
		CA 2246733 A	04-09-1997
		CZ 9802736 A	16-12-1998
		EP 0891378 A	20-01-1999
		NO 984005 A	31-08-1998
WO 9724334 A	10-07-1997	AU 1209597 A	28-07-1997
		CA 2241186 A	28-06-1997
		EP 0882718 A	09-12-1998
		AU 4400597 A	05-05-1998
		WO 9815530 A	16-04-1998
US 5140102 A	18-08-1992	NONE	

PATENT COOPERATION T TY

PTO/PCT Rec'd 13 MAR 2000

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

SW	Sg	W	Da	HI	EP	NE	TW	JH	K
----	----	---	----	----	----	----	----	----	---

23 NOV 1998

F12.8.59/12.3.89

OK 8.12.98

h

Date of mailing (day/month/year) 11 November 1998 (11.11.98)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 981446wo Me	International application No. PCT/EP98/05804

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FORSSMANN, Wolf, Georg (all designated States) ✓

RICHTER, Rudolf et al (for US) ✓

International filing date : 11 September 1998 (11.09.98) ✓

Priority date(s) claimed : 12 September 1997 (12.09.97) ✓

23 December 1997 (23.12.97) ✓

11 March 1998 (11.03.98) ✓

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 10 November 1998 (10.11.98)

List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE ✓

National : JP, US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>Céline Faust <i>C Faust</i></p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 01 December 1998 (01.12.98)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 981446wo Me	
International application No. PCT/EP98/05804	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant FORSSMANN, Wolf, Georg et al	International filing date (day/month/year) 11 September 1998 (11.09.98) Priority date (day/month/year) 12 September 1997 (12.09.97)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
12 Sept 1997 (12.09.97)	197 40 081.7	DE	30 Nove 1998 (30.11.98)
23 Dece 1997 (23.12.97)	197 57 739.3	DE	30 Nove 1998 (30.11.98)
11 Marc 1998 (11.03.98)	198 10 515.0	DE	30 Nove 1998 (30.11.98)

The International Bureau f WIPO
34, chemin des Colombett s
1211 Gen va 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Aino Metcalfe

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

WO 99/14239
PCT/EP98/05804

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

AvK	Sg	W	Da	Hi	HPJ	ME	TW	JH	K
06. APR. 1999									
F. 12.04.99 L									

Date of mailing (day/month/year) 25 March 1999 (25.03.99)		
Applicant's or agent's file reference 981446wo Me		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP98/05804	International filing date (day/month/year) 11 September 1998 (11.09.98)	Priority date (day/month/year) 12 September 1997 (12.09.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf, Georg et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
EP,JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
None

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 25 March 1999 (25.03.99) under No. WO 99/14239

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p style="text-align: center;">The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
--	---

Continuation of Form PCT/IB

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

Date of mailing (day/month/year) 25 March 1999 (25.03.99)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 981446wo Me	International application No. PCT/EP98/05804
<p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p>	

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 12 JAN 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 981446woMe/b	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05804	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/09/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/09/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/605		
Anmelder FORSSMANN, Wolf Georg		



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/04/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.01.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kambier, D Tel. Nr. +31 70 340 3465 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-34 eingegangen am 23/04/1999 mit Schreiben vom 22/04/1999

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☒ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05804

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

☐ erfüllt ist

☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☐ alle Teile.

☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 28-30; partly 31-33 beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	28-30, teilweise 31-33
	Nein: Ansprüche	-
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	28-30, teilweise 31-33
	Nein: Ansprüche	-
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	28-33, siehe Punkt V.1, Beiblatt
	Nein: Ansprüche	-

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Der internationale Recherchenbericht ist für die gesamte internationale Anmeldung erstellt worden, aber nach Auffassung der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde genügt die Anmeldung, nach Einreichung am 22.04.1999 eines Satzes geänderter Patentansprüche gemäß Artikel 34 PCT, nicht den in der Ausführungsordnung zum PCT festgesetzten Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung (Artikel 34(3), Regel 68).

Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Aufgabe ist:

Die Bereitstellung eines Kombinationspräparats mit einer den Verwendung eines einzelnen Wirkstoff überlegenden Wirkung; zur Therapie verschiedener Formen von Diabetes, Hyperglykämien, pathologischer Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämien, Fettsucht und/oder Hypotonien.

Als Lösung dieser Aufgabe wird vorgeschlagen, ein Arzneimittel bereitzustellen, daß ein Wirkstoff A, nämlich ein GLP-1/GLP-1-like Peptid, enthält, wobei A kombiniert wird mit einem weiteren cAMP-stimulierenden Wirkstoff B und/oder C (Ansprüche 31, 34). Auch Kombinationen aus B+C werden beansprucht (Anspruch 34). Außerdem werden Substanzen ("A*") an sich beansprucht (Ansprüche 28-30).

(i) Der technische Zusammenhang zwischen die Kombinationspräparate A+B und A+C liegt in den Substanz A. Kombinationspräparate B+C lassen sich nicht der gleichen Erfindung unterordnen, und stellen daher eine unabhängige Erfindung dar.

(ii) Die Verwendung eines Wirkstoff A allein ist keine Lösung der obengenannten erfindungsgemäßen Aufgabe, ein Kombinationspräparat bereitzustellen. Die Bereitstellung weiterer Verbindungen der GLP-1/GLP-1-like Peptidklasse zur therapeutischen Verwendung, ohne synergistische Effekte, ist als [Verwendung von A* allein]-zugrundliegende Aufgabe anzusehen.

Es handelt sich unter (i) und (ii) also um zwei weitere selbständige Erfindungen.

Die beanspruchten Erfindungen stellen rein unterschiedliche Aufgaben und deren Lösungen dar, die jeweils gekennzeichnet sind durch ihre eigenen besonderen technischen Merkmale: Es gibt in der vorliegenden Anmeldung kein weiteres technisches Merkmal, das als "besonderes technisches Merkmal" einen technischen Zusammenhang zwischen den Erfindungen bestimmt. Das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach Regel 13.1 PCT ist daher nicht erfüllt.

Die verschiedene Gruppen von Erfindungen sind:

- (1) Ansprüche 1-27, und teilweise 31-34:
Wirkstoffe A+C oder A+B zur Behandlung von verschiedener Formen von Diabetes, Hyperglykämien, pathologischer Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämien, Fettsucht und/oder Hypotonien
- (2) Ansprüche 28-30, und teilweise 31-33:
Verbindung A*, und Wirkstoff A* zur Behandlung von verschiedener Formen von Diabetes, Hyperglykämien, pathologischer Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämien, Fettsucht und/oder Hypotonien. A* ist eine weitere Verbindung der Klasse A.
- (3) Teilweise Anspruch 34:
Wirkstoffe B+C, zur Behandlung von Fettsucht

Der Anmelder hat die Ansprüche eingeschränkt; die Sachprüfung ist ausgeführt für Erfindung (2).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

In den vorliegenden Ansprüchen 28-30 und den entsprechenden Teilen von Ansprüchen 31-33 wird ein amidiertes nicht-modifiziertes Derivat, nämlich GLP-1-(7-34)-amid und therapeutische Anwendungen davon beansprucht. Weitere vorliegende Ansprüche und deren Hinweise in der Beschreibung sind in diesem IVP nicht in Betracht gezogen.

1. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 28-33 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.
2. Es wird auf D1 verwiesen: D1 = WO-A-91/11457 (Buckley et al)
3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(1), (2) und (3) PCT weil Ansprüche 28 und 31 neu sind und erfinderische Tätigkeit nachweisen.
 - 3.1 Obwohl D1 GLP-1-(7-34) oder das C-terminal Amid davon (Seite 4, Zeilen 14-24: "...the GLP-1 (7-34); (7-35); or the C-terminal amidated forms thereof ... absent depending on indicated chain length.") als Stand der Technik, der anschließend für die Erfindung des Dokuments D1 modifiziert wird, erwähnt, und als solches GLP-1-(7-34)-Amid (implizit) offenbart*, wird GLP-1-(7-34)-Amid in D1 nicht explizit offenbart oder in einem Beispiel hergestellt.

Es scheint sich hier um einer Auswahlerfindung zu handeln, weil GLP-1-(7-34)-Amid im Vergleich mit GLP-1-(7-36)-Amid einem erhöhten Effekt aufweist, waß für den Fachmann nicht zu erwarten wäre.

* Siehe auch Seite 2, Zeilen 12-14: "...it was subsequently concluded that truncated forms of this peptide [GLP-1] are biologically active".
 - 3.2 Weil Anspruch 28 neu ist, ist es dem Anmelder auch möglich ein erste medizinische Verwendung zu beanspruchen. Eine Einschränkung auf ein spezifische therapeutische Anwendung ist dabei nicht notwendig. Die Liste von therapeutischer Anwendungen in Anspruch 31 ist also patentierbar, wenn auch nicht erforderlich.
 - 3.3 Weil Ansprüche 28 und das entsprechende Teil des Anspruchs 31 Neuheit und erfinderische Tätigkeit besitzen, gilt das auch für die abhängigen Ansprüche 29, 30, 32(teilweise) und 33 (teilweise).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Weil die Sachprüfung auf dem Gegenstand von Ansprüchen 28-30 und teilweise 31-33 beschränkt worden ist, steht die original-Beschreibung nicht mehr in Einklang mit diesen Ansprüchen. Die vorliegende Anmeldung sollte nur bestehen aus dem Gegenstand von Ansprüchen 28-30 und teilweise 31-33 und Hinweisen dazu in der Beschreibung (Regel 5.1.a.iii PCT).

Siehe auch die Bemerkung am Anfang in Sektion V.

A n s p r ü c h e

1. Zusammensetzung enthaltend die nachstehend genannten Wirkstoffe A und C, wobei

 A = mindestens ein GLP-1/GLP-1-like Peptid, vorzugsweise GLP-1-(7-34)amid und/oder GLP-1-(7-36)amid ist
 C = mindestens ein Guanylatcyclase-C aktivierendes Peptid der Gene Guanylin und/oder Uroguanylin, vorzugsweise Guanylin-101-115 und/oder Uroguanylin-89-112 ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Wirkstoff B, der mindestens eine den Abbau eines cyclischen Nukleotides hemmende Substanz ist, enthalten ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei Wirkstoff B ein Phosphodiesteraseinhibitor, vorzugsweise Inhibitor der Phosphodiesterasen der Gruppen III und/oder IV ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem oder mehreren Peptidhormonen, die Einfluß auf die Inselzellsekretion haben, wie z. B. die Hormone der Sekretin / Gastric Inhibitorische Peptid (GIP) / Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) / Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide (PACAP) / Glucagon Like Peptide II (GLP-II) / Glicentin / Glukagon Genfamilie und/oder der Adrenomedullin, Amylin, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) Genfamilie.

5. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Wirkstoff A GLP-1 ist und als GLP-1(7-

34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) in seiner C-terminal carboxylierten oder amidierten Form verwendet wird.

6. Zusammensetzung nach mindestens einem Ansprüche 1 bis 5, wobei im Wirkstoff GLP-1 die Aminosäure Lysin in Position 26 und/oder 34 durch eine neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D-Form von Lysin oder Arginin und/oder Substitution von Arginin in Position 36 durch eine neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D-Form von Arginin oder Lysin substituiert ist.
7. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei im Wirkstoff GLP-1 Tryptophan in Position 31 durch eine Oxidation-resistente Aminosäure substituiert ist.
8. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei im Wirkstoff GLP-1 mindestens eine in der jeweiligen Position angegebene Aminosäure durch die nachstehende Aminosäure substituiert ist:
Y für V in Position 16;
K für S in Position 18;
D für E in Position 21;
S für G in Position 22;
R für Q in Position 23;
R für A in Position 24; und
Q für K in Position 26.
9. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei in GLP-1 mindestens eine in der jeweiligen Position angegebene Aminosäure durch die nachstehende Aminosäure substituiert ist:
eine kleine neutrale Aminosäure für A in der Position 8;
eine saure oder neutrale Aminosäure für E in der Position 9;

eine neutrale Aminosäure für G in der Position 10;
und
eine saure Aminosäure für D in der Position 15.

10. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei im Wirkstoff GLP-1 die Aminosäure Histidin in der Position 7 durch eine neutrale Aminosäure oder die D oder die N-acetylierte oder alkylierte Form von Histidin substituiert ist, und wobei für die angegebenen Substitutionen die Aminosäuren wahlweise in der D- oder L-Form vorliegen und die in der Position 7 substituierte Aminosäure wahlweise in der N-acetylierten oder N-alkylierten Form vorliegen.
11. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 10, wobei die Aminosäuren Lysin in den Positionen 26 und/oder 34 durch K†, G, S, A, L, I, Q, M, R und R† und die Aminosäure Arginin in der Position 36 durch K, K†, G, S, A, L, I, Q, M, und R† substituiert ist.
12. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 11, wobei die Aminosäure Tryptophan in der Positionen 31 durch F, V, L, I, A und Y substituiert ist.
13. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 12, wobei die in Anspruch 6 angegebene Modifikation wahlweise mit mindestens einer Substitution von S für G in Position 22, R in den Positionen 23 und 24 für Q und A, und Q für K in der Position 26 kombiniert wird oder diese Substitutionen zusätzlich mit einer Substitution von D für E in der Position 21 kombiniert werden.
14. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 13, wobei Alanin in Position 8 durch eine kleine neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, St, G, C, Ct, Sar, At, beta-Ala, und Aib substituiert ist und wobei die in Position 9 für Glutaminsäure substituierte saure

oder neutrale Aminosäure aus der Gruppe von Et, D, Dt, Cay, T, Tt, N, Nt, Q, Qt, Cit, MSO, und acetyl-K stammt und wobei die in Position 10 für Gycin substituierte neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, St, Y, Yt, T, Tt, N, Nt, Q, Qt, Cit, MSO, acetyl-K, F, und Ft stammt.

15. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 14, wobei die in Position 7 für Histidin substituierte Aminosäure aus der Gruppe von Ht, Y, Yt, F, Ft, R, Rt, Orn, Ornt, M, Mt, N-formyl-H, N-formyl-Ht, N-acetyl-H, N-acetyl-Ht, N-isopropyl-H, N-isopropyl-Ht, N-acetyl-K; N-acetyl-Kt, P, and Pt stammt.

16. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 15, wobei das modifizierte Peptid:

(Ht)7-GLP-1(7-37),
 (Y)7-GLP-1(7-37),
 (N-acetyl-H)7-GLP-1(7-37),
 (N-isopropyl-H)7-GLP-1(7-37),
 (At)8-GLP-1(7-37),
 (Et)9- GLP-1(7-37),
 (D)9- GLP-1(7-37),
 (Dt)9- GLP-1(7-37),
 (Ft)10- GLP-1(7-37),
 (S)22(R)23(R)24(Q)26- GLP-1(7-37), und/oder
 (S)8(Q)9(Y)16(K)18(D)21- GLP-1(7-37) ist.

17. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 16, wobei ein Peptid, daß im Vergleich zu GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) oder dem C-terminalen Amid eine erhöhte Resistenz gegen Degradation im Plasma besitzt und/oder mindestens eine der folgenden Modifikationen besitzt:

(α) Substitution von Histidin in Position 7 durch die D Form einer neutralen oder sauren Aminosäure oder

der D Form von Histidin;

(β) Substitution von Alanin in Position 8 durch die D Form einer Aminosäure, und

(χ) Substitution von Histidine in Position 7 durch eine N-acylierte (1-6C) oder N-alkylierte (1-6C) Form einer alternativen Aminosäure oder Histidin.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei Histidin in Position 7 durch eine Aminosäure der Gruppe Pt, Dt, Et, Nt, Qt, Lt, Vt, It, and Ht substituiert ist.
19. Zusammensetzung nach Anspruch 17 oder 18, wobei die D-Aminosäure in Position 8 durch eine Aminosäure der Gruppe Pt, Vt, Lt, It, und At substituiert ist.
20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei die D-Aminosäure in Position 8 durch eine alkylierte oder acetylierte Aminosäure der Gruppe P, D, E, N, Q, V, L, I, K, und H substituiert ist.
21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, wobei das modifizierte Peptid
 (Ht)7-GLP-1(7-37),
 (N-acetyl-H)7-GLP-1(7-37),
 (N-isopropyl-H)7-GLP-1(7-37),
 (N-acetyl-K)7-GLP-1(7-37), und/oder
 (At)8-GLP-1(7-37) ist.
22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die Wirkstoffe in phosphorylierter, acetylierter und/oder glycosylierter Form vorliegen.
23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 22, wobei Wirkstoff B ein unspezifischer Phosphodiesteraseinhibitor, wie
 Papaverin,

Theophyllin,
Enprofylline und/oder
IBMX ist.

24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 23, wobei Wirkstoff B ein spezifischer Phosphodiesteraseinhibitor ist.

25. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 24, wobei Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe III (cGMP-inhibierte Phosphodiesterasen) hemmen, wie

Indolidan (LY195115),	Adibendan (BM 14,478),
Cilostamide (OPC 3689),	Milrinone (WIN 47203),
Lixazinone (RS 82856),	Enoximone (MDL 17043),
Y-590,	Pimobendan (UD-CG 115),
Imazodan (CI914),	MCI-154,
SKF 94120,	Saterinone (BDF 8634),
Quazinone,	Sulmazole (ARL 115),
ICI 153,110,	UD-CG 212,
Cilostazol,	Motapizone
Bemorandan (RWJ 22867),	Piroximone und/oder
Siguazodan (SK&F 94-836),	ICI 118233

sind.

26. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 25, wobei die Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe IV (cAMP-spezifische Phosphodiesterasen) hemmen

Rolipram ZK 62711; Pyrrolidone),
Imidazolidinone (RO 20-1724)
Etazolate (SQ 65442)
Denbufylline (BRL 30892)
ICI63197 und/oder

RP73401 sind.

27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 26, wobei die Phosphodiesteraseinhibitoren, die sowohl Phosphodiesterasen der Gruppen III als auch der Gruppe IV hemmen

Tolafentrine,
Zardaverine,
EMD54622 und/oder
Org30029 sind.

28. Verbindung mit der allgemeinen Formel



wobei R = H oder eine organische Verbindung mit
1 - 10 C-Atomen ist.

29. Verbindung gemäß Anspruch 28, wobei R der Rest einer Carbonsäure ist.
30. Verbindung gemäß Anspruch 29, wobei R Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl- ist.
31. Arzneimittel enthaltend eine wirksame Menge der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27 oder eine Verbindung nach einem der Ansprüche 28 bis 30 zur Therapie von insulinabhängigen Diabetes mellitus, nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus, MODY (maturity-onset diabetes in young people), zur Behandlung sekundärer Hyperglykämien im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen (chronische Pankreatitis, Pankreasektomie, Hämochromatose) oder endokrinen Erkrankungen (Akromegalie, Cushing-Syndrom,

Phäochromozytom oder Hyperthyreose), zur Behandlung medikamentös induzierter Hyperglykämien (Benzothiadiazin-Saluretika, Diazoxid oder Glukokortikoide), zur Therapie von pathologischer Glukosetoleranz, zur Therapie von Hyperglykämien, zur Therapie von Dyslipoproteinämien, zur Therapie von Fettsucht, zur Therapie von Hyperlipoproteinämien und/oder Hypotonien.

32. Arzneimittel nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in einer Releaseform vorliegt, mittels derer die Freisetzung dauerhaft oder pulsatorisch erreicht wird.

33. Arzneimittel nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel für subkutane, intravenöse, peroale, intramuskuläre oder transpulmonale Applikation geeignet ist.

34. Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend mindestens zwei der nachstehend genannten Wirkstoffe A,B,C, wobei

A = mindestens ein die Produktion von cAMP stimulierendes Hormon,

B = mindestens eine den Abbau eines cyclischen Nukleotides hemmende Substanz,

C = mindestens ein die Produktion von cGMP stimulierendes Hormon ist,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 981446wo Me/b	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/05804	International filing date (day/month/year) 11 September 1998 (11.09.1998)	Priority date (day/month/year) 12 September 1997 (12.09.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/605		
Applicant FORSSMANN, Wolf, Georg		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>8</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 12 April 1999 (12.04.1999)	Date of completion of this report 10 January 2000 (10.01.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05804

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-18, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-34, filed with the letter of 22 April 1999 (22.04.1999),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05804

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☒ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See annex

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 28-30, in part 31-33

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

The international search report has been established for the entire international application, but the International Preliminary Examining Authority considers that, following the submission of a set of amended claims under PCT Article 34 on 22.04.1999, the application does not comply with the requirements concerning unity of invention set forth in the PCT Regulations (PCT Article 34(3), PCT Rule 68).

The problem to be solved by the present application is:

To provide a compound preparation which has an effect superior to that of any individual active agent; for treating different forms of diabetes, hyperglycaemia, impaired glucose tolerance, dyslipoproteinaemia, obesity and/or hypotonia.

The solution proposed to this problem consists in the provision of a drug which contains an active agent A, namely a GLP-1 peptide or GLP-1-like peptide, A being combined with an additional cAMP-stimulating active agent B and/or C (Claims 31, 34). Combinations consisting of B+C are also claimed (Claim 34). In addition, substances ("A*") are claimed per se (Claims 28 - 30).

(i) The technical relationship between the combination preparations A+B and A+C resides in the substance A. Combination preparations B+C cannot be subsumed under the same invention and therefore represent an independent invention.

(ii) The use of an active agent A alone is not a solution to the above-mentioned problem addressed by the invention, namely to provide a combination

.../...

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3

preparation. The provision of further compounds of the GLP-1 peptide class or GLP-1-like peptide class for therapeutic use, without synergistic effects, is considered to be a separate aim [use of A* alone] .

Thus, (i) and (ii) involve two further independent inventions.

The claimed inventions relate to entirely different problems and their solutions, each of which is characterized by its own special technical features: The present application contains no additional technical feature which is a "special technical feature" that defines a technical relationship between the inventions. The requirement of unity of invention according to PCT Rule 13.1 is therefore not satisfied.

The different groups of inventions are:

- (1) Claims 1 - 27 and, in part, 31 - 34:
Active agents A+C or A+B for treating various forms of diabetes, hyperglycaemia, impaired glucose tolerance, dyslipoproteinaemia, obesity and/or hypotonia
- (2) Claims 28 - 30 and, in part, 31 - 33:
Compound A* and active agent A* for treating various forms of diabetes, hyperglycaemia, impaired glucose tolerance, dyslipoproteinaemia, obesity and/or hypotonia. A* is a further compound of class A.
- (3) Claim 34 in part:
Active agents B+C, for treating obesity

The applicant has restricted the claims; the substantive examination is carried out on invention (2).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05804

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	28 - 30, in part 31 - 33	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	28 - 30, in part 31 - 33	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	28 - 33, see Box V, item 1	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

In the present Claims 28 - 30 and the corresponding passages of Claims 31 - 33, an amidated, non-modified derivative, namely GLP-1 (7-34) amide and therapeutic applications thereof are claimed. No other present claims or their references in the description are taken into consideration in this international preliminary examination report.

1. The PCT does not contain clear-cut criteria for assessing the industrial applicability of the present Claims 28 - 33. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; however, claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment may be allowed.

2. Reference is made to D1:
D1 = WO-A-91/11457 (Buckley et al.)

3. The present application complies with the requirements of PCT Article 33(1), (2) and (3),

.../...

(Continuation of V.2)

because Claims 28 and 31 are novel and involve an inventive step.

- 3.1 Although D1 mentions as prior art GLP-1 (7-34) or the C-terminal amide thereof (page 4, lines 14 - 24: "... the GLP-1 (7-34); (7-35); ... or the C-terminal amidated forms thereof ... absent depending on indicated chain length"), which is subsequently modified for the invention of document D1, and (implicitly) discloses GLP-1 (7-34) amide per se, GLP-1 (7-34) amide is not explicitly disclosed or prepared in any example in D1.

This invention appears to be a selection invention, because GLP-1 (7-34) amide has an enhanced effect in comparison with GLP-1 (7-36) amide which a person skilled in the art would not have expected.

* See also page 2, lines 12 - 14: "... it was subsequently concluded that truncated forms of this peptide [GLP-1] are biologically active".

- 3.2 Since Claim 28 is novel, it is also possible for the applicant to claim a first medical application. The list of therapeutic applications in Claim 31 could therefore be patented, although it need not be.
- 3.3 Since Claim 28 and the corresponding passage of Claim 31 possess novelty and inventive step, so too do dependent Claims 29, 30, 32 (in part) and 33 (in part).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05804

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The description did not cite document D1 and did not indicate the relevant prior art disclosed therein, in contravention of the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05804

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Since the substantive examination has been restricted to the subjects of Claims 28 - 30 and, in part, 31 - 33, the original description is no longer in line with these claims. The present application should consist only of the subjects of Claims 28 - 30 and, in part, 31 - 33 and references thereto in the description (PCT Rule 5.1(a)(iii)). See also the remark at the beginning of Box V.

VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
IM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 981446wo Me	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05804	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/09/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/09/1997
Anmelder FORSSMANN, Wolf, Georg et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-33
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-33 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07K14/605 A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 98 37894 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 3. September 1998 siehe Seite 3, Absatz 3; Ansprüche 1-3 siehe Seite 2, Absatz 5 siehe Seite 3, Absatz 7 ---	1, 3, 24-28, 33
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DOUGLAS I) 8. August 1991	30-33
Y	siehe Seite 4, Zeile 13 - Seite 7, Zeile 7 siehe Seite 22, Absatz 2; Ansprüche siehe Seite 24, Zeile 13 - Seite 27, Zeile 9 siehe Seite 28, Zeile 13 - Seite 29, Zeile 17 --- -/--	1, 2, 6-23, 33

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kanbier, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 18786 A (NOVONORDISK AS) 30. September 1993	30
Y	siehe Seite 4, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 29; Ansprüche 1-3,6,7 siehe Seite 7, Absatz 2 siehe Seite 9, Absatz 2 siehe Seite 3, Zeile 15-30 ---	1,2, 6-23,33
X	WO 97 23461 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 3. Juli 1997	1,3,33
A	siehe Seite 2, Absatz 2 siehe Seite 20, Zeile 21-33 siehe Seite 21, Zeile 2-30 ---	27
X	SCHMIDTLER ET AL: "GLP-1(7-36) amide, -(1-37) and -(1-36) amide: Potent cAMP-Dependent Stimuli of Rat Parietal Cell Function" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd. 260, Nr. 6-I, Juni 1991, Seiten g940-g950, XP002093090 siehe Seite G941, rechte Spalte, Zeile 22-27, Absatz 2; Abbildung 1 siehe Seite G947, linke Spalte - Seite G947, rechte Spalte ---	1-3,6,24
X	DUNDORE ET AL: "Effects of Nucleotide Cyclase Activators on the Depressor Response to Selective Low Km Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibitors in Rats" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, Bd. 23, Nr. 2, 1991, Seiten 171-180, XP002093091 siehe Seite 172; Abbildungen 1,2 ---	1,3, 25-27
X	FISCH ET AL: "Synergistic Interaction of Adenylate Cyclase Activators and Nitric Oxide Donor SIN-1 on Platelet Cyclic AMP" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, Bd. 289, Nr. 3, 1995, Seiten 455-461, XP002093092 siehe Seite 455-456, linke Spalte; Abbildung 4; Tabelle 1 ---	1
A	WO 95 31214 A (LONDON HEALTH ASS) 23. November 1995 siehe Seite 7, Zeile 5-27; Ansprüche 1-6 ---	1,2,6, 30,33
A	WO 97 31943 A (NOVONORDISK AS) 4. September 1997 siehe Seite 18, Absatz 5; Ansprüche 1,14,15 --- -/--	1,2,30, 33

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 24334 A (HIRAMURA TAKAHIRO) 10. Juli 1997 siehe Ansprüche ----	1,3,25, 33
A	US 5 140 102 A (MONSANTO CO) 18. August 1992 siehe Spalte 1, Zeile 8-12 siehe Spalte 2, Zeile 10-13 -----	4,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05804

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837894	A	03-09-1998	AU 6823098 A	18-09-1998
WO 9111457	A	08-08-1991	AT 164852 T	15-04-1998
			CA 2073856 A	25-07-1991
			DE 69129226 D	14-05-1998
			DE 69129226 T	30-07-1998
			DK 512042 T	11-05-1998
			EP 0512042 A	11-11-1992
			ES 2113879 T	16-05-1998
			US 5545618 A	13-08-1996
WO 9318786	A	30-09-1993	AU 3888893 A	21-10-1993
			CN 1088835 A	06-07-1994
			EP 0631505 A	04-01-1995
			JP 7504670 T	25-05-1995
			US 5631224 A	20-05-1997
WO 9723461	A	03-07-1997	AU 1201397 A	17-07-1997
			CA 2241093 A	03-07-1997
			EP 0874824 A	04-11-1998
			US 5849770 A	15-12-1998
WO 9531214	A	23-11-1995	AU 2404495 A	05-12-1995
			CA 2190112 A	12-05-1995
			EP 0762890 A	19-03-1997
			JP 10500114 T	06-01-1998
WO 9731943	A	04-09-1997	AU 1871597 A	16-09-1997
			CA 2246733 A	04-09-1997
			CZ 9802736 A	16-12-1998
			EP 0891378 A	20-01-1999
			NO 984005 A	31-08-1998
WO 9724334	A	10-07-1997	AU 1209597 A	28-07-1997
			CA 2241186 A	28-06-1997
			EP 0882718 A	09-12-1998
			AU 4400597 A	05-05-1998
			WO 9815530 A	16-04-1998
US 5140102	A	18-08-1992	NONE	